

BIANCA COMELLI GERENT

**EFEITOS ADVERSOS DO INTERFERON BETA NOS
PACIENTES TRATADOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO
THIAGO.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

BIANCA COMELLI GERENT

**EFEITOS ADVERSOS DO INTERFERON BETA NOS
PACIENTES TRATADOS DE ESCLEROSE MÚLTIPLA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO
THIAGO.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Coordenador do Curso de Medicina: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Orientador: Prof. Dr. Paulo Norberto Discher de Sá
Co-orientadora: Prof. Andréia Morales Cascaes
Colaboradores: Dr. Elder Oda e Francisco José Guedes Pimentel**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

AGRADECIMENTO

Agradeço a todos que me auxiliaram na produção do meu trabalho.

Aos meus familiares pela paciência e compreensão.

Aos amigos e futuros colegas de profissão que me ajudaram junto nesta caminhada e principalmente minha grande amiga Caroline Barros Pizzani.

Ao meu namorado, Francisco José Guedes Pimentel, pelo tempo dedicado a me ajudar, apoio e carinho.

Ao Elder pela orientação nesses passos tão difíceis de serem dados.

A minha co-orientadora, Andréia Morales, que me deu suporte e atenção nas dúvidas que tive.

Ao meu orientador, Dr. Paulo de Sá, pela inspiração.

RESUMO

Objetivos: Verificar os efeitos adversos do Interferon beta (IFN β) em pacientes com tratamento para Esclerose Múltipla (EM) no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago.

Metodologia: Foram identificados todos prontuários de pacientes – 21 no total - com diagnóstico de EM tratados com IFN β . Pacientes diagnosticados com EM através de manifestações clínica, radiológica e laboratorial, que preencham os critérios de McDonald. Foram coletadas seguintes variáveis clínicas: data do diagnóstico de EM (o primeiro surto de EM diagnosticado), uso de outros medicamentos (quais medicamentos começaram a ser utilizados concomitantemente ao tratamento com interferon beta), comorbidades concomitantes, tempo de uso do IFN β (classificou-se em <1 ano, 1-2 anos, 2-5 anos, >5 anos) efeitos adversos esperados pela literatura (sintomas de influenza, reação no local de aplicação, sintomas de depressão, hipertonia, alteração de enzimas hepáticas) e efeitos adversos não esperados. **Resultados:** Os efeitos adversos citados na literatura como esperados mais encontrados foram sintomas de influenza (52,3%), sintomas de depressão (33,3%), reação no local de aplicação/ inflamação (14,2%). Os sintomas possíveis de interação medicamentosa, medicação usada concomitantemente ao IFN β ou efeito adverso do IFN β não relatado são: parestesia, tontura, distúrbio visual, dificuldade para deambular. Os medicamentos mais utilizados concomitantemente a terapêutica com IFN β foram : antidepressivos, benzodiazepínicos, anti-hipertensivos, corticóide sintético, outros (omeprazol, cálcio+vitaminaD, sinvastatina, insulina). **Conclusão:** Os efeitos adversos esperados encontrados nos pacientes estudados foram proporcionalmente semelhantes aos relatados na literatura. Contudo, sugere-se fazer mais estudos atentando-se aos hábitos dos pacientes tratados com IFN β para EM, pois efeitos adversos não relatados na literatura foram observados.

ABSTRACT

Objective: To verify the adverse effects of interferon beta in patients in treatment for Multiple Sclerosis (MS) at Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital. **Methods:** It was identified all patients medical register -21 in total- diagnosed of MS treated by IFN β . All the individuals had adverse effects from the therapy with IFN β . Patients diagnosed with MS through clinical manifestations, radiological and laboratory, that fill the criteria of McDonald. There were collected following clinical variables: date of diagnosis of MS (the first outbreak of diagnosed MS), use of other medicines (medicines which began to be used concurrently to treatment with interferon beta), concomitant comorbidities, time of use of the IFN β (it was classified in <1 year, 1-2 years, 2-5 years,> 5 years) adverse effects expected in the literature (flu-like symptoms, local reaction/ inflammation, symptoms of depression, hypertonia, change in liver enzymes) and unexpected adverse effects. **Results:** The adverse effects expected in literature most found were flu-like symptoms (52,3%), depression (33,3%), local reaction/ inflammation (14,2%). The possible symptoms of medication interaction, medication utilized with IFN β or adverse effect of IFN β that wasn't related: paresthesia, dizziness, visual disturb, difficulty of walk. The medications most utilized with IFN β were: antidepressives, benzodiazepines, anti-hypertension, synthetic corticoid , others (omeprazol, calcium+vitamine D, sinvastin, insulin). **Conclusion:** The adverse effects expected found in studied patients were proportionally similar to those related in literature. Otherwise, it is suggested to do researches attempting to the patients treated with IFN β 's habits, because adverse effects that weren't related in the literature were observed.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
EMRR	Esclerose Múltipla Recorrente Remitente
EMSP	Esclerose Múltipla Secundariamente Progressiva
EMPP	Esclerose Múltipla Primariamente Progressiva
TH	Linfócito T helper
LCR	Líquido cefalorraquidiano
IgG	Imunoglobulina G
PEV	Potenciais evocados visuais
Gd	Gadolíneo
EDSS	Expanded Disability Status Scale
IFN β	Interferon beta
IND	Investigation New Drug
FDA	Food and Drug Administration
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
BHE	Barreira hemato-encefálica
ANVISA	Agência nacional de vigilância sanitária
HU/UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

LISTA DE TABELAS E FIGURA

TABELA 01: Critérios diagnósticos da esclerose múltipla (Painel Internacional)

TABELA 02: Frequência e porcentagem das variáveis sexo e idade dos pacientes com EM tratados ou em tratamento com IFN β (1a e 1b) ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

TABELA 03: Frequência e porcentagem dos pacientes segundo o seu tempo de doença (EM) diagnosticada em anos ($n=21$) Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

TABELA 04: Frequência e porcentagem dos pacientes quanto ao tempo de terapêutica com IFN β tratados ou em tratamento para EM no ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

TABELA 05: Frequência e porcentagem dos efeitos adversos citados na literatura médica encontrado nos pacientes que fizeram o uso de IFN β (1a e 1b) ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

TABELA 06: Frequência e porcentagem dos efeitos adversos não citados na literatura médica como causados pela terapêutica com IFN β (1a e 1b) encontrados nos pacientes estudados ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

TABELA 07: Frequência e porcentagem dos medicamentos utilizados concomitantemente ao uso de IFN β nos pacientes estudados ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

FIGURA 01: Frequência e porcentagem dos pacientes tratados ou em tratamento para EM segundo tipo de Interferon ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
AGRADECIMENTO	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	vi
LISTA DE TABELAS E FIGURA.....	vii
SUMÁRIO.....	viii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	10
2.1. GERAL	10
2.2. ESPECÍFICOS	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1. DESENHO DO ESTUDO	11
3.2. LOCAL DE ESTUDO	11
3.3. FONTES DOS DADOS	11
3.4. AMOSTRA	11
3.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	11
3.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	12
3.7. DEFINIÇÃO DE CASO.....	12
3.8. VARIÁVEIS	12
3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
3.10. ASPECTOS ÉTICOS.....	13
4 RESULTADOS	14
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
NORMAS ADOTADAS.....	31
ANEXO	32
EDSS	33
APÊNDICE 1	39
APÊNDICE 2	42

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) crônica que acomete predominantemente adultos jovens. A principal característica da doença é sua disseminação no tempo e no espaço, apresentando, deste modo, formas clínicas variadas e sinais e sintomas clínicos diversos ¹.

Em geral, os portadores de EM podem apresentar perda parcial ou completa de qualquer função controlada pelo SNC. Perto de 30% dos pacientes sofrem da forma recorrente-remitente quais sintomas duram no mínimo 24 horas. Os sintomas podem desaparecer totalmente ou parcialmente depois de um surto e é seguida por um período de estabilidade que pode durar de meses a anos. O tipo e a severidade dos sintomas variam dependendo do local afetado e do grau de comprometimento ².

Devido a isso, a doença traz consigo, em adição ao sofrimento individual e familiar, grande sobrecarga econômica à sociedade, devido à perda de força de trabalho, a seu curso prolongado e ao elevado custo de tratamento.

Embora a distribuição e a caracterização clínica da EM no Brasil ainda não sejam bem conhecidas, recentes estudos de prevalência nos municípios de São Paulo e Belo Horizonte revelaram taxas de 15/ 100.000 habitantes e 18/ 100.000 habitantes ⁶.

A avaliação dos custos da doença é difícil devido a uma série de variáveis, como, por exemplo, diferenças de prevalências em várias regiões, curso clínico heterogêneo e diferenças qualitativas e quantitativas das intervenções médicas. Custos diretos incluem despesas com hospitalizações, medicamentos, honorários médicos e de pessoal paramédico, enquanto indiretos refletem faltas ao trabalho, perda de emprego, custos de serviços sociais e previdenciários ⁴.

Os critérios diagnósticos da esclerose múltipla

Desde 1983 quando os critérios do Comitê de Poser foram publicados um grande avanço na compreensão da EM foi registrado principalmente devido ao uso da imagem por ressonância magnética (RNM). Em 2000 um Painel Internacional para o Diagnóstico da Esclerose Múltipla decidiu criar novos critérios diagnósticos, incluiu a RNM como método auxiliar e definiu critérios de diagnóstico da forma progressiva primária. As principais deliberações estão dispostas na tabela a seguir.

TABELA 01: Critérios diagnósticos da esclerose múltipla (Painel Internacional).

Surtos (ataques)	Lesões objetivas	Requisitos adicionais para o diagnóstico
2 ou mais	2 ou mais	Nenhum, desde que não haja nenhuma explicação melhor para o quadro clínico;
2 ou mais	1	Disseminação espacial pela RNM; ou então 2 ou mais lesões cerebrais a RNM (ou 1 no cérebro e 1 na medula) <i>junto</i> LCR positivo; ou então aguardar outro surto clínico;
1	2 ou mais	Disseminação temporal pela RNM ou aguardar outro surto clínico;
1	1 (Síndrome clínica isolada)	1) Disseminação espacial pela RNM, ou então 2 ou mais lesões a RNM e LCR positivo <i>junto</i> a; 2) Disseminação temporal pela RNM ou aguardar outro surto clínico;
Progressão insidiosa sugestiva de EM (forma primária progressiva)		LCR positivo, <i>junto</i> a: 1) Disseminação espacial pela RNM demonstrada por 9 ou mais lesões cerebrais em T2, ou por 2 ou mais lesões medulares, ou por 4-8 lesões cerebrais e uma medular; ou por anormalidade típica do PEV associada a 4-8 lesões cerebrais, ou < 4 lesões cerebrais e 1 medular; 2) Disseminação temporal demonstrada pela RNM ou por progressão continuada por 1 ano;

FONTE: Consenso Expandido do BCTRIMS para o Tratamento da Esclerose Múltipla. Arq Neuropsiquiatr 2002.⁶

O Painel Internacional adotou os critérios Barkof e cols. e de Tintoré e cols. para definição de disseminação espacial pela RNM e estabeleceu critérios de disseminação temporal pela RNM⁴.

Classificação das formas evolutivas da EM

A EM pode evoluir de diversas maneiras. Em 1996, Lublin e cols.⁵ definiram através de um consenso internacional as formas de progressão da doença. A forma recorrente-remitente (EMRR) cursa em surtos bem individualizados que podem ou não deixar seqüelas, não havendo progressão dos déficits entre os surtos. Por sua vez, a forma secundariamente progressiva (EMSP) se caracteriza por uma fase precedente de recorrências e remissões seguida de progressão dos déficits sem surtos, ou com surtos subjacentes (forma secundariamente progressiva com surtos), ou seja, há progressão dos déficits entre os surtos. A forma primariamente progressiva (EMPP) se caracteriza desde o início por doença progressiva, porém intercalada por surtos claramente objetivos, com ou sem recuperação total. Os períodos entre os surtos são caracterizados por contínua progressão⁵.

Com um melhor entendimento da doença, tratamentos vêm sendo propostos. Dentre eles, os agentes imunomoduladores, foram incorporados ao arsenal terapêutico na EM após o estudo inicial do interferon beta-1b (*Betaferon*®) realizado pelo IFNB Study Group, em 1993. Posteriormente ensaios terapêuticos com interferon beta-1a (*Avonex*® e *Rebif*®) e acetato de glatiramer (*Copaxone*®) demonstraram semelhante eficácia na redução da taxa de surtos. Estes agentes têm diferentes origens, características biológicas, vias e frequências de administração, e efeitos adversos diferentes⁶.

Os efeitos do interferon beta são atribuídos (1) a diminuição da produção do interferon gama, aumento da produção da interleucina 10, e diminuição da relação linfócito T helper 1 sobre linfócito T helper 2 (TH1/TH2); (2) diminuição da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, por ação sobre as moléculas de adesão e metaloproteases; e (3) efeito sobre as células gliais⁶.

1.1 Deliberações do Painel Internacional para Diagnóstico da Esclerose Múltipla:

1.1.1 O diagnóstico requer evidências objetivas de disseminação espacial e temporal.

1.1.2 Evidências clínicas objetivas significam presença de sinais clínicos. A história apenas não é suficiente.

1.1.3 A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode contribuir para determinação de disseminação espacial e temporal.

1.1.4 O líquido cefalorraquidiano (LCR) com presença de bandas oligoclonais não correspondem aos do soro e índice de imunoglobulina G (IgG) e os potenciais evocados visuais (PEV) podem ser úteis no diagnóstico.

1.1.5 As categorias diagnósticas são: EM, Possível EM, Não EM.

1.1.6 Um surto (ataque, recorrência, crise) refere a um episódio subjetivo ou objetivo de distúrbio neurológico, julgado por um especialista, com duração mínima de 24 horas.

1.1.7 Os surtos são considerados como separados quando há intervalo mínimo de 30 dias entre seus inícios.

1.1.8 Os critérios de disseminação no espaço através da RNM são definidos por Barkof e cols. e Tintoré e cols.

1.1.9 Critérios de disseminação temporal pela imagem por ressonância nuclear magnética.

1.1.10 Primeira RNM é feita três ou mais meses após evento clínico:

a) Presença de lesão com realce ao gadolínio (Gd) (desde que em local diferente) preenche critério.

b) Se não há lesão Gd+: repetir RNM três ou mais meses depois. Uma nova lesão em T2 ou uma lesão Gd+ preenche critério.

1.1.11 Primeira RNM é feita menos que três meses após evento clínico:

a) Repetir RNM três ou mais meses após o evento. Se neste segundo exame houver lesão Gd+ o critério está satisfeito.

b) Se não houver lesão Gd+ uma terceira RNM deve ser ainda realizada, pelo menos três meses mais tarde. Uma nova lesão em T2 ou uma lesão Gd+ é suficiente para preencher diagnóstico ⁴.

Nos Estados Unidos o custo anual médio por paciente é de cerca de US\$ 55.000,00, sendo que as novas drogas imunomoduladoras têm um custo anual estimado de US\$20.000,00. O custo da EM durante a vida de um paciente foi calculado em 1994, como sendo de US\$ 2,5 milhões ⁶. De acordo com o estudo de Kobert G e cols.⁷ realizado na Espanha os custos e utilidade estão fortemente correlacionados com a severidade da doença. A participação na força-trabalho diminui por volta de 70% no início da doença para 5% nos estágios finais. A hospitalização é bastante incomum no início da doença, representando menos de € 1.300,00 por paciente/ano para doentes sem incapacidades importantes, com escore no da Expanded Disability Status Scale (EDSS < 6), mas aumenta gradativamente para doentes com maiores limitações, ou seja, com pontuações ≥ 7 . O cuidado ambulatorial quintuplica entre o início e na doença avançada, enquanto investimentos e serviços aumentam para basicamente sem custo, um pouco mais que € 6.000,00 no EDSS ≥ 7 . A produtividade decai na razão de oito vezes e o cuidado informal aumenta de € 593,00 no EDSS 0-1 para aproximadamente € 34.228,00 nos escores 8-9. De modo geral, os custos totais por paciente são proporcionais aos níveis de severidade na amostra, aumentando de € 10.425,00 no EDSS 0-1 para € 45.264,00 no escore 7 e € 65.693,00 nos escores 8-9 ⁷.

Já o estudo realizado por Isaksson A-K e cols.⁸ na Holanda concorda que os custos e utilidade estão fortemente correlacionados com a severidade da doença, porém apresenta outros números. Este estudo afirma que a força-trabalho diminui de 100% para perto de 75-80% no início da doença e chega a menos de 5% nos últimos estágios da doença. A hospitalização é bastante infrequente no começo da doença, representando menos de € 500,00/ano por paciente para EDSS < 6, mas aumenta gradativamente para pacientes com escore ≥ 7 . Os cuidados ambulatoriais quintuplicam entre o início e a fase avançada da doença enquanto serviços aumentam de basicamente sem custo para quase € 8.000,00/ano no EDSS 7 e € 19.000,00/ano no EDSS 8-9. A perda da produtividade é multiplicada por dez na doença avançada, enquanto cuidado informal aumenta de € 300,00/ano no EDSS 0-1 para aproximadamente € 15.000,00/ano no EDSS 8-9. Daqui, o custo total por paciente é direcionado essencialmente pela distribuição do nível de severidade na amostra, aumentando de € 9.300,00/ano no escore 0-1 para € 50.000,00/ano no EDSS 7 e € 78.000,00/ano no EDSS 8-9 ⁸.

De acordo com o estudo de Schwartz CE e cols.⁹ o tratamento com IFN β custa US\$ 11.000,00/ano, além dos custos para os efeitos adversos deste medicamento ⁹.

Interferon- beta:

Interferon beta (IFN β) tem-se estabelecido como um dos tratamentos para EM diminuindo principalmente a recorrência de seus surtos e severidade dos ataques de EM, motivo pelo qual tem-se usado na prática clínica ¹⁰. A história do IFN β -1b humano vem desde 1980 quando foi clonado da bactéria *E. coli*. Como a bactéria tem a inabilidade de glicosilar proteínas, assim a proteína não era glicosilada. O resíduo de cisteína na posição 17 foi trocado por um resíduo de serina para garantir a estabilidade da molécula [16] e que o resíduo N- terminal da metionina foi deletado. Um requerimento para Investigation New Drug (IND) para um produto modificado - Betaferon® - foi submetido ao Food and Drug Administration (FDA) em 1983 e, seguindo a um programa de desenvolvimento clínico extensivo, o produto tornou-se atualmente uma das terapias mais largamente usadas para esclerose múltipla (EM). Uma experiência por um longo período com este agente terapêutico revelou efeitos clinicamente benéficos e na RNM de paciente com EM, apresentando efeitos adversos aceitáveis e transitórios ¹¹.

Atualmente, há três formas de IFN β no mercado: subcutânea IFN β -1a e IFN β -1b, e intramuscular IFN β -1a. Todas essas três preparações têm mostrado eficácia no tratamento de pacientes com a forma recidivante-remitente (RR) e melhorado os surtos relatados e imagem de ressonância magnética (RNM) medidas em estudos controlados da forma secundariamente progressiva (SP) EM. Interferon-1b tem mostrado diminuição da progressão na forma secundariamente progressiva da Esclerose Múltipla (EMSP), e o mesmo para IFN β -1b intramuscular.

Com EM em atividade, as células CD8 perdem sua função regulatória. Isto quer dizer que a resposta inflamatória não é suprimida, e assim, células imunes ativadas podem causar um dano “passivo” ao sistema nervoso central (SNC) ou uma resposta auto-imune que pode atacar componentes do SNC. O suposto efeito do Interferon classe I na EM parece decorrer da ativação das células T CD8. De fato, num estudo piloto, o tratamento com IFN β -1b aumentou atividade supressora mediada pela célula T CD8 em pacientes com EM de forma, dose-dependente, dado que a menor dose de IFN β -1b mostrou um menor efeito na função supressora desse grupo de células ¹¹.

Porém, o mecanismo pelo qual o IFN β -1b exerce é benéfico ainda não está totalmente entendido, mas um número de ações específicas em componentes patogênicos da EM foram identificados. Primeiramente, IFN β -1b deprime a produção de interferon gama e fator de necrose

tumoral alfa (TNF-alfa), e induz uma menor escala resposta antiinflamatória. Em segundo lugar, IFN β -1b diminui a apresentação antigênica e do mesmo modo reduz a proliferação dos linfócitos. Em terceiro lugar, foi mostrado que IFN β -1b reduz a migração de células inflamatórias através da barreira hemato-encefálica (BHE) através do sistema nervoso central (SNC). Isso foi recentemente mostrado como o papel do IFN β -1b na indução da apoptose das células inflamatórias provavelmente menor¹¹.

Esclerose Múltipla é uma doença multifatorial. Fatores ambientais como genéticos podem predispor a EM, e nenhum auto-antígeno foi identificado. A forma RR e SP da EM têm suas diferenças imunológicas, e subtipos imunológicos podem existir. Deste modo, dado um mecanismo específico do IFN β , não é surpreendente que há uma eficácia parcial em todos os grandes estudos controlados de IFN β em EM. Porém o IFN β parece não prevenir a neurodegeneração progressiva nas formas de EM, mas a chave da questão é prevenir a perda do tecido cerebral nos primeiros estágios da doença¹¹.

Estudos longitudinais do volume cerebral na EM forneceram duas grandes lições. Primeiramente, a taxa de atrofia do cérebro é independente do subtipo da doença, a progressão da EM com perda progressiva do volume cerebral nas formas RR e PP é a mesma e isso é devido a neurodegeneração. Por conseguinte, a taxa de perda de tecido cerebral é independente da atividade da patologia em progresso. Sua perda é mensurada por novas lesões ou expansão de lesões na ressonância nuclear magnética (RNM) e está presente até mesmo no estágio clínico inicial. Além disso, tentativas para definir um subgrupo pontual de pacientes com EMRR que irá responder ao IFN β têm fracassado. Estudos anteriores comprovaram sua eficácia porém notou-se uma desistência muito grande meses após início do tratamento devido aos seus efeitos adversos¹¹.

Efeitos adversos:

Com a introdução do IFN β na prática clínica, houve atenuação na progressão da doença diminuindo-se o número de surtos. No entanto, com o início da terapêutica do interferon beta foi-se visto que além das crises ficarem espaçadas vieram os efeitos adversos do seu uso.

Reação adversa ao medicamento é definida como um efeito diferente e indesejado daquele considerado como principal por um fármaco¹³. Ou, segundo definição da ANVISA: "É qualquer resposta a um medicamento que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses

normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica." ¹².

Com todo medicamento se traz benefícios e malefícios, no entanto, o que chama atenção do presente estudo é o fato de que IFN β causa efeitos adversos importantes em diversos órgãos por sua atuação sistêmica que causam por sua vez desistência do tratamento.

Os efeitos adversos do tratamento do interferon são separados em duas categorias primárias, reações constitucionais na iniciação da terapia e reações após administrações de alta dose repetidas. Reações iniciais da medicação inclui sintomas de influenza (calafrios, cefaléia, febre, fraqueza, mialgia)^{14,15}, náuseas, vômitos que podem começar em 30 a 120 minutos depois do tratamento com interferon e persistir por algumas horas. A administração continuada do interferon resulta em diminuição desse efeito adverso de sintomas de influenza do tratamento ¹⁶.

A terapia com IFN β é, por outro lado, associado com a ocorrência de efeitos adversos, particularmente sintomas de influenza, reação no local de aplicação, os quais embora não intensos, geralmente podem afetar a aderência ao tratamento numa proporção desses pacientes ¹⁶.

A revisão de efeitos neuropsicológicos decorrentes do interferon por Plaskin e cols. ¹⁷ sugere que há significativo efeito da droga na fala, memória, concentração, velocidade mental, velocidade psicomotora, flexibilidade cognitiva, progressão da visão espacial, praxia construcional, discurso, leitura, escrita, calcular, orientação, e funcionamento geral intelectual. É claro que esta medida não refinada quer dizer acesso a efeitos adversos em testes clínicos não especifica o tamanho ou captura dessas mudanças. Embora estas são usualmente relacionadas com dose ou transitórias, não é sempre o caso, e novos estudos sobre a droga a longo prazo são necessários, uma vez que milhões de pacientes são tratados com essas drogas ¹⁷.

Os principais estudos^{11,18,19,20,21,22,23,18,24,25,26,14,15,27,28,29,30} feitos na área evidenciaram os seguintes efeitos adversos:

- Sintomas de influenza (febre, mal-estar, mialgia, cefaléia, calafrios, fadiga)^{3,11,20,21,24,25,29,30,31,32,34}, reação no local de aplicação/inflamação^{11,20,24,29,30,31,32,34}, sintomas de depressão^{23,25,30,31,32}: são pesquisados durante consulta com o médico experiente EM.
- Linfopenia^{21,32,34}, alteração de enzimas hepáticas (transaminases)^{21,22,24,29,31,33,34}: pode ser visto por coleta de sangue periférico quando solicitado o hemograma.
- Anticorpos neutralizantes¹⁹: pode ser visto da coleta do sangue periférico pelo Método de Elisa, radioimunoprecipitação, análise baseado em colunas.

Outros sintomas ou sinais, menos prevalentes também já foram descritos, como: rash cutâneo²¹, dermatite²¹, dor localizada²¹, anemia²¹, diarreia²¹, náuseas/vômitos²¹, distúrbios menstruais²⁵, aumento da espacidade²⁵, insônia²⁵, alopecia^{25,31}, hematúria²¹ e ainda outros que se tornaram relato de caso: reação lupus-like³⁷, hepatite fulminante com falência hepática²², fenômeno de Raynaud¹⁰, tireoidite autoimune³⁵, hepatite aguda³⁶, síndrome nefrótica¹⁸, síndrome da queda de cabelo²⁵, choque anafilático²⁵, púrpura trombocitopênica trombótica²⁵, anemia aplásica²⁶, hemorragia intracraniana³⁰.

É importante esclarecer ao paciente a continuação da terapia com IFN β , prevenindo ou reduzindo efeitos adversos intoleráveis, tomando estratégias para lidar com esses efeitos adversos, especialmente durante a introdução do tratamento. Como um primeiro passo para seguir uma terapia de sucesso, é obrigatório informar ao paciente, em profundidade, sobre os possíveis efeitos adversos e o benefício esperado com a terapia usando o IFN β . Deve ser enfatizado que a frequência e severidade dos efeitos adversos. Eles dependem da duração do tratamento e estarão em seu pico no início do tratamento. A possibilidade de uma piora passageira dos sintomas da EM, como espacidade, na fase inicial do tratamento pode ser também mencionada. Dando esta informação servirá para aumentar provavelmente a compreensão e possibilidade de tolerar os efeitos adversos. A aderência ao tratamento tem sido demonstrada por ser significativamente aumentada em pacientes com expectativas realísticas na fase pré-tratamento

2 OBJETIVOS

2.1. Geral:

Verificar os efeitos adversos do interferon beta (1a e 1b) na terapêutica da esclerose múltipla no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

2.2. Específicos:

- a) Investigar efeitos adversos do IFN β não citados na literatura em pacientes com EM tratados no HU/UFSC;
- b) Identificar medicações mais utilizadas concomitantemente ao IFN β nos prontuários estudados, seus possíveis efeitos adversos, excluindo outras comorbidades anteriores ao uso do imunomodulador.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo:

Tratou-se de um estudo observacional, transversal, com coleta de dados exclusivamente de prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do HU/UFSC, de todos os pacientes com EM tratados com IFN β (1a e 1b) no HU/UFSC até a entrega do trabalho.

3.2. Local de estudo:

Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), localizado em Florianópolis, a capital de Santa Catarina, está localizada na região sul do Brasil. Sua população atendida abrange todo o estado de Santa Catarina formado por 5.866.252 habitantes ³⁸.

3.3. Fontes dos dados:

Prontuários médicos de todos os indivíduos com diagnóstico de EM tratados ou em tratamento com IFN β (1a e 1b) que apresentaram efeitos adversos quanto ao uso do medicamento, maiores de 18 anos, que tiveram atendimento ambulatorial no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago.

3.4. Amostra:

O estudo teve base em 21 prontuários de pacientes tratados ou em tratamento com IFN β para EM no HU/UFSC.

3.5. Critérios de inclusão:

- a) Pacientes que fazem tratamento para EM com IFN β -1a ou IFN β -1b;
- b) Pacientes que já fizeram tratamento para EM com IFN β -1a ou IFN β -1b;

3.6. Critérios de exclusão:

- a) Pacientes não diagnosticados com EM;
- b) Pacientes diagnosticados com EM sem tratamento com IFN β -1a ou IFN β -1b;

3.7. Definição de caso:

Pacientes com diagnóstico de EM realizado através de manifestações clínica, radiológica e laboratorial, que preencham os critérios de McDonald. Para evitar duplicações, todas as combinações possíveis de nomes e abreviações foram cruzadas e checadas. Os casos em que não houve concordância com os critérios de inclusão foram rejeitados, bem como os pacientes com uso de outra medicação para EM ou sem efeitos adversos quanto ao uso de IFN β .

3.8. Variáveis

Demográficas:

Foram coletadas as seguintes variáveis demográficas: idade categorizada como <30 anos, 30-40 anos, 40-50 anos, >50 anos, sexo separado em feminino e masculino.

Clínicas:

Foram coletadas seguintes variáveis clínicas: data do diagnóstico de EM (o primeiro surto de esclerose múltipla diagnosticado), uso de outros medicamentos (quais medicamentos começaram a ser utilizados concomitantemente ao tratamento com interferon beta), comorbidades concomitantes, tempo de uso do IFN β (classificou-se em <1 ano, 1-2 anos, 2-5 anos, >5 anos) efeitos adversos esperados pela literatura (sintomas de influenza, reação no local de aplicação, sintomas de depressão, hipertonia, alteração de enzimas hepáticas) e efeitos adversos não esperados.

3.9. Análise estatística:

Os dados foram digitados no programa Windows Excell 2003. Foi realizada estatística descritiva apresentando as respectivas frequências absolutas e relativas de cada variável estudada.

3.10. Aspectos éticos:

O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sobre o número: 041/08.

4 RESULTADOS

Foram identificados 21 pacientes com diagnóstico de EM tratados com IFN β com efeitos adversos.

Do total de pacientes, 10 (47,6%) eram do sexo feminino e 11 (52,3%) do sexo masculino (tabela 2). As mulheres apresentaram mais sintomas de influenza e parestesia, enquanto os homens, mais sintomas de influenza e tontura.

Quanto à idade dos pacientes, a maior parte dos pacientes, nove (42,8%) tinham entre 40 e 50 anos e somente 14,2% tinham mais de 50 anos.

TABELA 02: Frequência e porcentagem das variáveis sexo e idade dos pacientes com EM tratados ou em tratamento com IFN β (1a e 1b) ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Variáveis	Distribuição	
	<i>n</i>	%
Sexo		
Masculino	10	47,6
Feminino	11	52,4
Idade		
<30	2	9,5
30-40	9	42,9
40-50	7	33,0
>50	3	14,3

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

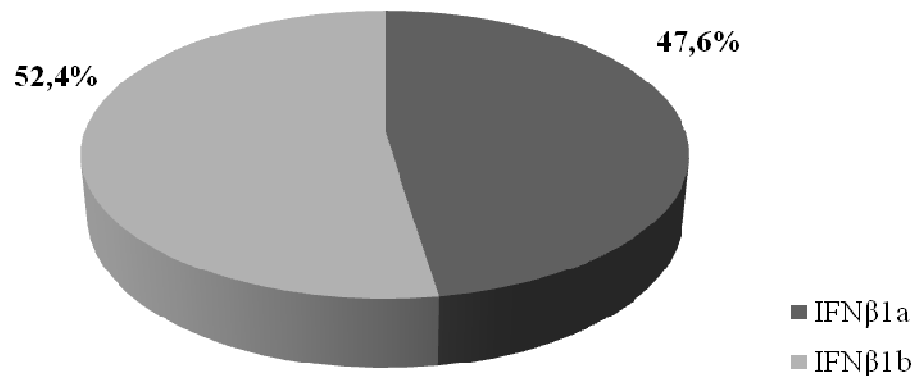
Não houve nenhum paciente com menos de 1 ano diagnosticado com EM. A maior parte dos pacientes foi diagnosticado há mais de 10 anos (42,8%).

TABELA 03: Frequência e porcentagem dos pacientes segundo o seu tempo de doença (EM) diagnosticada em anos ($n=21$) Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Tempo diagnosticado com EM (em anos)	Distribuição	
	n	%
<1	0	0
1-2	4	19
2-4	3	14
4-10	5	24
>10	9	43

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

Em relação ao tipo de IFN β usado, 10 (47,6%) pacientes utilizaram IFN β -1a e 11(52,4%) pacientes utilizaram IFN β -1b.



FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

FIGURA 01: Frequência e porcentagem dos pacientes tratados ou em tratamento para EM segundo tipo de Interferon ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Praticamente metade dos pacientes do estudo usavam IFN β há mais de 10 anos. (tabela3)
Um paciente após 4 meses de uso de IFN β desistiu do tratamento devido aos seus efeitos adversos.

TABELA 04: Frequência e porcentagem dos pacientes quanto ao tempo de terapêutica com IFN β tratados ou em tratamento para EM no ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Tempo de uso de IFN β (em anos)	Distribuição	
	<i>n</i>	%
<1	3	14
1-2	4	19
2-5	4	19
>5	10	48

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

O efeito adverso esperado mais relatado foi sintomas de influenza em 52,3% dos pacientes (tabela 05).

TABELA 05: Frequência e porcentagem dos efeitos adversos citados na literatura médica encontrado nos pacientes que fizeram o uso de IFN β (-1a e -1b) ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Sinais e sintomas	Distribuição	
	<i>n</i>	%
Sintomas de influenza	11	52,4
Sintomas de depressão	7	33,3
Reação no local de aplicação/ inflamação	3	14,3

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

Dentre os efeitos adversos do IFN β não esperados pela literatura médica. Perto de 43% dos pacientes relataram tontura como principal sintoma. Enquanto, parestesia e dor localizada vieram em segundo lugar com 28,5% das queixas (tabela 06).

TABELA 06: Frequência e porcentagem dos efeitos adversos não citados na literatura médica como causados pela terapêutica com IFN β (1a e 1b) encontrados nos pacientes estudados ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Sinais e sintomas	Distribuição	
	<i>n</i>	%
Insônia	3	14,2
Tontura	9	42,8
Diminuição acuidade visual	5	23,8
Parestesia	6	28,5
Dificuldade para deambular	2	9,5
HAS	2	9,5
Dor localizada	6	28,5

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

Os principais medicamentos mais utilizados concomitantemente ao tratamento com IFN β foram: benzodiazepínicos (41,1%) e antidepressivos (52,9%) (tabela 07).

TABELA 07: Frequência e porcentagem dos medicamentos utilizados concomitantemente ao uso de IFN β nos pacientes estudados ($n=21$). Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Florianópolis, Santa Catarina, ano de 2008.

Medicamentos	Distribuição	
	<i>n</i>	%
Benzodiazepínicos	7	41,1
Anti-hipertensivos	6	35,2
Antidepressivos	9	52,9
Corticóide sintético	4	23,5
Outros*	6	35,2

*omeprazol, vitamina D+ Cálcio, sinvastatina, insulina.

FONTE: Prontuários médicos do HU/UFSC.

5 DISCUSSÃO

O IFN β é a terapia mais largamente prescrita para tratamento ao longo da EM. As preparações de IFN β recombinante necessitam de administração continuada para reduzir a atividade da doença. Durante o acompanhamento, há a possibilidade de possíveis efeitos adversos. O manejo bem sucedido através de esclarecimento ao paciente sobre sua natureza determina se o paciente adere ou não ao tratamento.

O tratamento com IFN β é usualmente bem tolerado. Efeitos adversos particularmente dependem da dosagem usada e na via de administração. Para todas as preparações mencionadas, pacientes podem experimentar sintomas de influenza como febre, mialgia, calafrios, e geralmente um desconforto por 24 a 48 horas depois de cada aplicação, especialmente durante os primeiros meses de tratamento. Estes sintomas, no entanto, diminuem com o passar do tempo, e somente alguns poucos pacientes continuam a experimentá-lo ¹⁴. De acordo com Gold R e cols. ³⁵ num estudo de 4 anos, os sintomas de influenza variaram de 42-69%. No Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla IFN β e cols. ⁴⁴ a incidência de sintomas de influenza diminuíram de 52% para 8% no primeiro ano. No ensaio de Arbizu T e cols. ³⁹ apresentou 20,3% em seus pacientes.

No presente estudo notou-se sintomas de influenza em 42,8% dos pacientes o qual aproximou-se mais dos resultados de Gold R e cols. ³⁵

Sintomas de depressão tem sido relatado durante os primeiros 2 a 6 meses de tratamento em ensaios clínicos tanto com IFN β -1b quanto com IFN β -1a. É possível que essas drogas atuem de alguma forma exacerbando sintomas depressivos, porém, é possível também que a expectativa do resultado terapêutico cause redução temporária dos sintomas de depressão no início do tratamento. Neste caso o observado aumento dos sintomas de depressão pode, de fato, refletir num retorno ao nível basal dos sintomas de depressão. Os achados do estudo de Mohr DC e cols. ²³ indicam que a iniciação do tratamento com IFN β -1a nos pacientes com EM pode temporariamente afetar o curso dos sintomas de depressão. Pacientes deprimidos mostraram declínio significativo nos seus níveis de sintomas de depressão durante as duas semanas antes da iniciação do tratamento com IFN β -1a. Por outro lado, dentro de 8 semanas esses pacientes com sintomas de depressão retornaram quase aos níveis pré-início da medicação. Deste modo, a

hipótese que o aumento dos sintomas de depressão depois da iniciação do tratamento com IFN β -1a está relacionado aos níveis de pré-tratamento se sustenta. Poderia ser notado, deste caso, que a possibilidade de a medicação também possa contribuir para sintomas de depressão em paciente com risco para sintomas de depressão não deve ser descartada²³.

No presente estudo foram encontrados 33,3% dos pacientes com sintomas de sintomas de depressão ficando acima da média de Borrás C e cols.²⁷ que variou de 4,5-6,7% e ainda acima, porém não tão aquém a média de Sandberg-Wollheim e cols.²⁰ que variou de 18-22%. Nota-se com este resultado uma predisposição a doença ou expectativas insuperadas quanto ao tratamento com IFN β .

Insônia é considerada como um sintoma de depressão e outros sintomas como passividade, falta de interesse ou apetite, desordens do sono, e pessimismo são freqüentes em pacientes de EM. De acordo com estudos epidemiológicos, a proporção de suicídios entre as mortes por EM foi 7,5 vezes maior que na população geral. Algumas razões para o início ou aumento da sintomas de depressão depois do início da terapia com IFN β pode existir, incluindo uma doença do SNC anterior como uma doença neurológica orgânica, uma reação para o estresse emocional da doença com seu curso imprescindível e a possibilidade de uma grave incapacidade, decepção com os resultados da terapia, ou um verdadeiro efeito induzido pela droga. Insônia foi encontrada também como um efeito adverso no uso de medicações como antidepressivos, ou seja, o sintoma pode ser decorrente dos sintomas de depressão ou do uso de antidepressivos como efeito adverso.

Ainda continua incerto o quanto IFN β tem uma relação de efeito psicotrópico direto. Alguns estudos mostram que sintomas de depressão têm seu pico de incidência nos primeiros 6 meses depois do início da terapia com IFN β . No entanto, mudanças psicológicas podem aparecer em cada fase do tratamento com a droga e ao longo de curso da doença. Se sintomas de depressão e alterações do humor aparecerem durante a terapia com IFN β , eles devem ser tratados como outras síndromes depressivas; por exemplo, com antidepressivos, psicoterapia, ou ambos²⁵.

No presente estudo notou-se o aparecimento de três pacientes com insônia após introdução do IFN β . Dois usuários tinham sintomas de depressão concomitantemente e um teve o sintoma com a introdução de um benzodiazepínico.

Os dados de literatura achados sobre fadiga indicam que este se trata de um sintoma persistente em pacientes que apresentam EM. Existe um longo debate sobre a associação entre

fadiga, sintomas de depressão e incapacidade física. Considerando a relação entre o efeito imunomodulatório do tratamento da EM com a fadiga, ainda há pouca informação na literatura e resultados são contraditórios. Embora o estudo de Téllez e cols.⁴¹ não foi designado para obter esta informação, não foi observado nenhuma diferença entre pacientes em terapia com imunomoduladores e sem tratamento.⁸ No entanto, fadiga encontra-se em outros estudos como efeito adverso do IFN β como sintoma de influenza juntamente com febre, mialgia, calafrios e mal-estar, cefaléia^{20,14,15,39,27}.

Reações no local da injeção são reconhecidos como complicações do uso do IFN β . No estudo original piloto, as reações no local de injeção ocorreram pelo menos uma vez durante o estudo de Bayas A e cols.¹⁹ em 81% dos pacientes recebendo baixa dose de IFN β -1b (50 μ g) e 86% dos pacientes recebendo dose tradicional de IFN β -1b (250 μ g), comparado com 37% dos pacientes que recebiam placebo. Não menos importante, a frequência da injeção nos locais de reação diminuiu marcadamente durante os primeiros meses de tratamento, e depois de um ano 50% dos pacientes do grupo de dose alta notaram uma reação. Na experiência de Bayas A e cols.¹⁹, aproximadamente 50% dos pacientes com EM continuam a experimentar reações na pele durante o tratamento de longo tempo. As reações no local da injeção podem resultar do contato entre a pele e o tecido subdermal e IFN β durante a injeção. Quando a mesma agulha é usada tanto para retirar a droga reconstituída do frasco, como para administrá-la, há a possibilidade de que o exterior da superfície da agulha vai estar coberto com a droga, assim aumentando assim as reações na pele¹⁹.

Uma técnica inconsistente de aplicar a injeção pode também contar como variação na frequência de ocorrência e na severidade das reações no local de aplicação associados ao uso do IFN β . O uso de outros métodos de aplicação, como um aparelho de aplicar injeções, ou agulhas livres de interferon (trocando a agulha depois de a droga ser despejada na seringa), pode conseqüentemente ter um efeito positivo nas reações no local de aplicação. Um estudo recente comparou três grupos com diferentes técnicas de aplicação: uma única agulha, com uma agulha livre de interferon e técnica de injeção automática em 28 pacientes em terapia com IFN β -1b. O grupo com técnica de injeção automática teve menos efeitos adversos seguido do grupo com agulha livre de interferon e por fim do grupo que usou uma única agulha. Na linha dos resultados deste estudo, a atual prescrição do IFN β especifica que IFN β -1b deve ser administrado com um injetor automático ou usando a técnica de agulha livre de interferon¹⁹.

A frequência e a severidade da reação nos locais de aplicação podem também reduzir com a rotatividade dos locais de aplicação, usando áreas diferentes do corpo para cada injeção, garantindo que a distância entre as injeções ocorram lado a lado seja aumentada e que os locais de aplicação tenham algumas semanas para se recuperarem antes de serem usados novamente.²⁰ Enquanto, Gold R e cols.¹⁵ notaram esta mesma reação variando em 28-41%, no presente estudo evidenciou-se em 14,2% dos pacientes reações às injeções, ou seja, menores reações inflamatórias que a média dos outros estudos, mostrando talvez um melhor manejo das aplicações e maior compreensão quanto aos riscos de aplicação inadequada¹⁵.

Dificuldade para deambular pode estar associada ao aumento da espacidade e outras deteriorações funcionais. A espacidade pode piorar em alguns pacientes. Em alguns pode piorar no dia depois da injeção do IFN β e então melhorar no próximo dia.⁵ No estudo de Gold R e cols.¹⁵ a incidência de eventos tromboticos, aumento da espacidade/hipertonia, irregularidade menstrual e alopecia foram examinadas. Neste estudo a incidência variou de 4-13% de hipertonia. Durante 4 anos de estudo, não houve diferenças significantes desses eventos entre placebo e grupo de tratamento ou entre os diferentes grupos de dose de IFN β ¹⁵.

No presente estudo dois pacientes apresentaram dificuldade para deambular. Este sintoma foi relacionado em 100% dos casos, como efeito adverso do IFN β , a hipertonia.

Deterioração da acuidade visual ou parestesia mais pronunciada pode também ser referida. Esses efeitos aparecem mais com o complexo dos sintomas de influenza, especialmente nas primeiras 12 semanas do tratamento²⁵. De acordo com Trask PC e cols.²⁹ a maioria dos estudos relataram que indivíduos experimentaram mudanças na memória verbal, atenção, velocidade motora fina, visão, e habilidades executivas durante o tratamento com IFN. No presente estudo apresentou quatro pacientes com diminuição da acuidade visual. Em seus 50% foram relacionadas ao uso de medicamentos (antidepressivos e benzodiazepínicos) e na outra metade ao não uso de outras drogas além do IFN β . Restando uma dúvida quanto a sua real origem²⁹.

Não foi encontrado na literatura pesquisada associações de parestesia a IFN β . Neste presente estudo seis pacientes que fizeram uso de IFN β tiveram parestesia. Desses usuários quatro não fizeram uso de outras medicações restando este como um efeito adverso do IFN β em 57,1% dos pacientes. Por ser um sintoma muito frequente e inespecífico, não podemos afirmar que tenha sido causada pela medicação, podendo inclusive ser decorrente da própria doença.

No presente estudo nove pacientes apresentam tontura durante o tratamento com IFN β , ou seja, 42,8% do total de pacientes. Desses nove pacientes, quatro usavam medicamentos (antidepressivos, benzodiazepínicos, anti-hipertensivos) concomitantemente a terapêutica. Segundo a literatura médica, essas medicações têm como efeito adverso a tontura. No entanto, dois pacientes não fizeram uso de outras drogas, assim restando 33,3% a chance de tontura ser um efeito adverso do IFN β ou de se tratar de uma casualidade.

Não se encontrou na literatura relação entre IFN β e hipertensão arterial sistêmica (HAS).

No presente estudo dois pacientes apresentaram HAS no seguimento. Ambos pacientes fizeram uso de medicamentos que têm como efeito adverso hipertensão. Anticonvulsivantes e antidepressivos poderiam contribuir para o seu desenvolvimento.

No estudo de Svendsen KB e cols.²⁸ a dor localizada não teve diferença entre pacientes em tratamento ou não com IFN β . No presente estudo seis pacientes tiveram dor localizada como um efeito adverso, ou seja, 28,5% da população estudada. Não houve relação com efeito adverso de outros medicamentos sendo, dor localizada, um possível efeito adverso direto do tratamento com IFN β . Porém não está relatado como um efeito adverso nos principais estudos.

De acordo com o estudo de Lublin e cols.⁵, não houve aumento da frequência de epilepsia, e a droga não parece baixar o limiar epileptogênico. Um efeito epileptogênico não foi formalmente demonstrado pelo IFN β , mas pode ocorrer interferência na via metabólica com drogas antiepiléticas ou efeito neurotóxico direto.²⁵ Durante o estudo de 4 anos de PRISMS, quatro casos de eventos epiléticos foram notados. Desses quatro pacientes, dois tinham história prévia de convulsão, e no terceiro esse episódio não foi conclusivamente epilético e não precisou de tratamento subsequente, restando apenas um paciente definido como novo caso de epilepsia em 4 anos e em 500 pacientes. Este paciente iniciou com valproato, continuou o tratamento com IFN β -1a e não teve mais eventos epiléticos¹⁵.

No presente estudo teve um caso de paciente com uma crise convulsiva com o uso de IFN β somente. De acordo com o estudo de Gold R e cols.¹⁵ a crise convulsiva tem relação direta com a droga sendo possível um novo efeito adverso do IFN β .

Somente um paciente não apresentou efeitos adversos em nove meses de tratamento.

Alterações laboratoriais como leucopenia assintomática e aumento das enzimas hepáticas foram pesquisadas, porém não encontradas anotações nos prontuários com essas alterações, como também anticorpos neutralizantes.

No estudo de Lublin e cols.⁵, não houve interação entre drogas até os dias de hoje. As principais drogas que são administradas concomitantemente com IFN β são corticóides, corticotropina, antidepressivos, carbamazepina, fenitoína, baclofeno, oxibutinina e acetaminofen. Concomitantemente carbamazepina ou acetaminofen em altas doses, no entanto, podem resultar em aumento das enzimas hepáticas, requerendo uma monitorização cuidadosa⁵.

No presente estudo os grupos de drogas mais utilizadas foram benzodiazepínicos, antidepressivos e anti-hipertensivos e corticóide sistêmico. O objetivo em trazer estes dados foi à possibilidade de efeitos adversos não relatados na literatura fossem simplesmente efeitos adversos do medicamento acrescentado.

Sugestiona-se em um próximo estudo com IFN β , maior controle sobre os hábitos de cada paciente incluído na pesquisa, a fim de ter maior fidelidade dos dados e achados.

É importante considerar as limitações deste trabalho. Por ser um estudo bastante restritivo quanto ao seu local de estudo, e exigência para que os pacientes fossem selecionados no critério de exclusão o seu “n” não alcançou valores suficientes para conclusões estatísticas. Vale lembrar também que os sintomas descritos, não podem ser atribuídos exclusivamente ao uso do IFN β podendo ser decorrente de outras medicações, de outras doenças concomitantes ou até mesmo da própria EM. Muitas vezes, a relação temporal pode ser obtida, sugerindo que haja relação entre o uso da medicação e a reação. Porém, a relação causa-efeito é mais difícil de ser obtida, já que análises mais aprofundadas para se definir a fisiopatologia dos mesmos seria necessário e está além dos objetivos deste trabalho. Futuros trabalhos poderiam ser feitos nesse sentido. No mais, através deste trabalho, observou-se que é comum que pacientes em uso de IFN β apresentem sintomas novos após seu uso e que estes podem ser incômodos e até influenciar na qualidade de vida e adesão do paciente à medicação.

6 CONCLUSÃO

1. Os sintomas mais prevalentes nos pacientes estudados que eram esperados como efeito adverso do IFN β foram: sintomas de influenza (52,3%), sintomas de depressão (33,3%), reação no local de aplicação/ inflamação (14,2%) concordando com dados dos principais estudos nesta área.

2. Os sintomas mais prevalentes nos vinte e um pacientes estudados que não eram esperados como efeito adverso do IFN β foram: tontura(42,8%), parestesia (28,5%), dor (25,8%), distúrbio visual (23,8%), insônia (19%), dificuldade para deambular (9,5%), HAS (9,5%). Os pacientes que relataram esses efeitos adversos, dezessete fizeram o uso de medicamentos concomitantemente ao tratamento IFN β e quatro não utilizaram outras drogas. O grupo de pacientes que não usou medicamentos ou usou medicação que não poderia causar esses sintomas como efeito adverso apresentaram em porcentagem: parestesia (57,1%), tontura (33,3%), distúrbio visual (50%), dificuldade para deambular (100%). Insônia e HAS foram descartadas pelo fato de que seus usuários usarem medicamentos que provoquem esses efeitos adversos.

3. Os medicamentos mais utilizados concomitantemente a terapêutica com IFN β foram : antidepressivos (52,9%), benzodiazepínicos (41,1%), anti-hipertensivos (35,2%), corticóide sintético (23,5%), outros (omeprazol, cálcio+vitamina D, sinvastatina, insulina) (35,2%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurol* 2002;59[suppl 3]:S1-S33.
2. Reipert B. Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women. *JMHG* 2004;1(4): 334-340.
3. Galetta SL, Markowitz C. US FDA-Approved Disease-Modifying treatments for multiple sclerosis: review of adverse effect profiles. *CNS Drugs* 2005; 19(3): 239-252.
4. Tselis AC, Lisak R. Multiple Sclerosis : therapeutic update. *Arch Neurol* 1999; 56: 277-281.
5. Lublin F, Whitaker J. Management of Patients receiving Interferon beta-1b for Multiple Sclerosis: Report of a Consensus Conference. *Neurol* 1996;46(1): 12-18.
6. Lana-Peixoto MA, Callegaro D, Moreira MA, Campos GB, Marchiori PE, Gabbai AA et al. Consenso Expandido do BCTRIMS para o Tratamento da Esclerose Múltipla. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(3B):881-886.
7. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA. Costs and Quality of Life of Multiple Sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7: S65-S74.
8. Isaksson A-K, Ahlström G, Gunnarsson L-G. Quality of Life and Impairment in Patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 64-69.
9. Schwartz CE, Coulthard-Morris LMA, Cole B, Vollmer T. The Quality-of-life Effects of Interferon Beta-1b in Multiple Sclerosis. An Extended Q-TWIST Analysis. *Arch Neurol* 1997;54(12):1475-1480.
10. Cruz BA, Queiroz E, Nunes SV, Filho AC, Campos GB, Monteiro ELC et al. Fenômeno de Raynaud grave associado a terapia com interferon beta para Esclerose Múltipla- Relato de Caso. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(2B):2000.
11. Arnason BGW. Long-term experience with interferon beta-1b (Betaferon®) in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 [Suppl 3]: III/28- III-33.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na Internet]. Publicado no D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo. Republicada, no dia 24 de setembro de 2003, por ter saído com incorreção no original, publicado no DOU nº 104, de 2 de

junho de 2003, Seção 1, pág. 39 acesso em 04 de setembro de 08. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=6311>.

13. Instituto Virtual de Fármacos do Estado de Rio de Janeiro. Atualizada em: 17 de Janeiro de 2006 acesso em 04 de setembro de 08. Disponível em: http://www.ivfrj.ccsdecania.ufrj.br/ivfonline/edicao_0013/terminologia.html.

14. Polman, Miller, McDonald. Treatment recommendations for interferon β in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:561-566.

15. Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J on behalf of the PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005; 12:649-656.

16. Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric Side Effects of Interferon Therapy: Prevalence, Proposed Mechanisms, and Future Directions. *J Clin Oncology* 2000;18: 2316- 2326.

17. Reder AT. Interferon therapy of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55:747.

18. Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, Fujita T, Murakami R, Shimada M et al. Nephrotic Syndrome Associated with Interferon β -1b Therapy for Multiple Sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10:222-225.

19. Bayas A, Gold R. Lessons from 10 years of interferon beta-1b Betaferon®/Betaseron®) treatment. *J Neurol* 2003; 250 [Suppl 4]: IV/3- IV/8.

20. Sandberg-Wollheim M, Bever C, Carter J, Färkkilä M, Hurwitz B, Lapierre Y et al. Comparative tolerance of IFN beta-1a regimens in patients with relapsing multiple sclerosis: The EVIDENCE study. *J Neurol* 2005; 252: 8-13.

21. Fernández O, Guerrero M, Mayorga C, Muñoz L, León A, Luque G et al. Combination therapy with interferon beta-1b and azathioprine in secondary progressive multiple sclerosis: a two-year pilot study. *J Neurol* 2002; 249: 1058- 1062.

22. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1297–1303.

23. Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, Van Der Wende J, Boudewyn AC, Goodkin DE. Course of depression during the initiation of interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999; 56: 1263-1265.

24. Bayas A, Rieckmann P. Managing the adverse effects of interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Drug Safety* 2000; 22(2): 149-159.

25. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurol* 1999; 53(8): 1622-1627.

26. Aslam AK, Singh T. Aplastic Anemia Associated with Interferon [beta]-1a. *American Journal of Therapeutics* 2002; 9(6):522-523.
27. Borràs C, Río J, Porcel J, Barrios M, Tintoré M, Montalban X. Emotional state of patients with relapsing-remitting MS treated with interferon beta-1b. *Neurol* 1999; 52(8):1636-1639.
28. Svendsen KB, Jensen TS, Overvad K, Hansen HJ, Koch-Henriksen N, Bach FM. Pain in patients with multiple sclerosis – A population-based study. *Arch Neurol* 2003; 60:1089-1094.
29. Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008; 15: 386–393.
30. Niederwieser G, Bonelli RM, Kammerhuber F, Reisecker F, KoÈ Itringer P. Intracerebral haemorrhage under interferon-b therapy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 363±364.
31. Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurol* 2004; 63(11) suppl 5:S35-S41.
32. Neille LK, Goodin DS, Goodkin DE, Hauser SL. Side effect profile of interferon beta-1b in MS: Results of an open label trial. *Neurol* 46 (2):552-553.
33. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-[beta]-1a: Incidence and clinical significance. *Drug Safety* 2003; 26(11):815-827.
34. Lugaesi A, Durastanti V, Gasperini C, Lai M, Pozzilli C, Orefice, G et al. Safety and tolerability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with high-dose subcutaneous interferon-beta by rebiject autoinjection over a 1-year period: The CoSa Study. *Neurol* 2008; 31:167-172.
35. Martinelli V, Gironi M. Occurrence of thyroid autoimmunity in relapsing- remitting multiple sclerosis patients undergoing interferon-β treatment. *Ital J Neurol Sci* 1998;19: 65- 67.
36. Christopher V, Scolding N. Acute hepatitis secondary to interferon beta 1 a in multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 855- 856.
37. Valentine A, Meyers C. Neurobehavioral effects of interferon therapy. *Current Psychiatry Reports* 2005; 7 [Suppl 5]: 391-395.
38. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Atualização em 2000 acesso dia 09/06 de 2008. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=sc>

39. Arbizu T, Alvarez-Cermeno JC, Decap G, Fernandez O, Uria DF, Merino AG et al. Interferon beta-1b treatment in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis under a standardized protocol in Spain. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(4):209-217.
40. A. Ghizzi on behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative Study. *Neuro Sci* 2005; 26: S 183- S186.
41. Tellez N, Rio J, Tintoré M, Nos C, Galán I, Montalban X. Fatigue in multiple sclerosis persist over time: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253:1466- 1470.
42. Capasso M, Caulo M, De Luca G, Magarelli N, Lugaresi A. Mononeuropathy following subcutaneous interferon- β injection. *J Neurol* 2006; 253: 961-962.
43. Pachner A. Measurement of Antibodies of Interferon beta in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58: 1299-1300.
44. IFN β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final out-come of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285
45. IFN β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43: 655-661.
46. Jacobs LD, Cookfair DL. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-294.
47. European Study Group in Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
48. Polman CH, Uitdehaag BMJ. New and emerging treatment options for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 563-66.
49. Juhl JH, Crummy AB. *Interpretação Radiológica 7ª edição* (1998) Editora Guanabara.
50. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
51. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management*. 2nd edition (1996), Newton, USA.
52. Sipe JC, Knobler RL. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurol* 1984;34:1368-1372.

53. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 13(3): 227-31.
54. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurol* 2005; 64(5): 888-890.
55. Rice GPA, Ebers GC, Lublin FD, Knobler RL. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon [beta]-1b in patients with MS. *Neurol* 1999; 52(9): 1893-1895.
56. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurol* 1993; 43(4): 655-661.
57. Cramer JA, Cuffel B, Divan V, Al-Sabbagh A, Glassman M. Patient satisfaction with an injection device for multiple sclerosis treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 113(3): 156-162.
58. Wiendl H, Hohlfeld R. Therapeutic approaches in multiple sclerosis: lessons from failed and interrupted treatment trials. *Biodrugs* 2002; 16(3): 183-200.
59. Billiau A, Kieseier BC, Hartung H. Biologic role of interferon beta in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251 [Suppl2]: II/10-II-14.
60. Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T, Delisse B, Combelles M, Verier A. Groupe septentrional d'étude et de recherche sur la sclérose en plaques (G-SEP). Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(2): 154-157.
61. Goëb JL, Cailleau A, Lainé P, Etcharry-Bouyx F, Maugin D, Duverger et al. Acute delirium, delusion, and depression during IFN-[beta]-1a therapy for multiple sclerosis. *Neurol* 2003; 26(1): 5-7.
62. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJH, Polman C, Uitdehaag B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in the Netherlands. *Eur J Health Econ* 2006; 7: S55-S64.
63. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurol* 1995; 45:1277-1285.
64. McDonald WI (1933-2006): The multiple sclerosis physician-scientist of the 20th century. *Arch Neurol* 2007; 64:452.
65. Milanese C, La Mantia L, Palumbo R, Martinelli V, Murialdo A, Zaffaroni M et al. A post-marketing study on interferon β -1b and -1a treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis: different response in drop-outs and treated patients. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry 2003; 74:1689-1692.

66. Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung H. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:403-12.

67. Connelly JF. Interferon beta for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 1994;28:610-616.

68. Attarian HP, Brown KM, Stephen PD, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:525-528.

69. Montalban X, Durán I, Río J, Sáez-Torres I, Tintoré M, Martínez-Cáceres EM. Can we predict flu-like symptoms in patients with multiple sclerosis treated with interferon- β ?. *J Neurol* 2000;247:259-262.

70. Barkhof F, Polman CH, Radue E, Kappos L, Freedman MS, Edan G et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: Integrated 2-year results. *Arch Neurol* 2007;64(9):1292-1298.

71. Bulário Eletrônico da ANVISA. Atualizado diariamente, acesso em 07/10 de 2008. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/index.htm>.

72. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-812.

73. Peruchi MM. Estudo exploratório dos casos de esclerose múltipla registrados em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1990 a janeiro de 2005. 2005 p44. Trabalho de conclusão de curso de medicina. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005 .

ANEXO
Expanded Disability Score Scale - EDSS

EDSS

Na necessidade de avaliar a progressão dos sinais e sintomas da EM foi criada a Escala do Estado de Incapacidade (DSS) em 1955 por John F. Kurtzke planejado para avaliar isoniazida com um possível tratamento. Esta escala foi também usada na primeira tentativa multicentralizada, randomizada, com controle de placebo, em duplo-cego na terapia de EM. A DSS tinha 10 notas ou degraus além de zero (normal), estendendo para o nível 10 (morte devido a EM). A escala foi “criada para medir o máximo de funções de cada paciente limitada por... déficit neurológico” e foi baseada no exame neurológico ⁵⁰.

A DSS foi posteriormente feita por metade de sistema de escalas bífido, a outra parte “sendo uma série de graduações em cada oito grupos funcionais... Em cada porção, existe uma escala numérica que é mutuamente exclusiva em sua categoria, e maior o número, maior é a deficiência. Somente defeitos verificáveis objetivamente devido a EM como provocar uma resposta automática através do exame neurológico está incluído. Sintomas estão descartados” ⁵⁰.

Os grupos funcionais, depois chamados de Sistemas Funcionais (SF), foram Piramidal (P), Cerebelar (CII), Substância Branca (SB), Sensório (S), Intestino & Bexiga (BB), Visual (V), Cerebral ou Mental (Cm), e Outro ou Vários aspectos juntos (F) Funções. Todos salvo o último foram graduados de zero (normal) para o máximo de enfraquecimento (graduado 5 ou 6); o “Outro” SF foi dicotômico, com 0 como nenhum e 1 como qualquer presente. O SF foi modificado em 1965 por mudando a escala Sensório de 0-5 para 0-6 e redefinindo notas mais altas para Intestino & Bexiga ⁵⁰.

Em 1983 a Escala do Estado de Incapacidade Estendida (EDSS) foi apresentada, com cada graduação formada (1, 2, 3... 9) em dividida em duas (1.0, 1.5, 2.0... 9.5). A porção menor é obrigatoriamente definido pela graduação do Sistema Funcional. Porém o Sistema Funcional não teve modificações desde 1965 exceto pelo o Sensório e o Intestino & Bexiga ⁵⁰.

Atualmente, a EM recebe classificação de progressão através da escala de Sistemas Funcionais:

Funções Piramidais:

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade.
2. Incapacidade discreta.

3. Hemiparesia ou paraparesia moderada; monoparesia grave.
4. Hemiparesia ou paraparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia.
5. Paraplegia, hemiplegia, ou quadriparesia acentuada.
6. Quadriplegia.
- V. Desconhecido.

Funções Cerebelares:

0. Normal.
1. Sinais normais sem incapacidade.
2. Ataxia discreta.
3. Ataxia de tronco ou apendicular moderada.
4. Ataxia grave, em todos membros.
5. Incapaz de realizar movimentos coordenados devido ataxia.
- V. Desconhecido
- X. É usado após cada número quando existe fraqueza muscular (grau 3 ou mais no piramidal) interferindo com o teste.

Funções de Tronco Cerebral:

0. Normal.
1. Somente sinais.
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.
3. Nistagmo grave, fraqueza extra-ocular acentuada ou incapacidade moderada de outros nervos cranianos.
4. Disartria ou outra incapacidade acentuada.
5. Incapacidade de engolir ou falar.
- V. Desconhecido.

Funções Sensitivas:

0. Normal.
1. Somente sensibilidade vibratória ou estereognosia diminuídas, em um ou dois membros.
2. Diminuição discreta de sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou perda da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição discreta na tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de todos testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros.

3. Diminuição moderada da sensibilidade tátil, dolorosa ou de posição, e/ou perda da vibratória em 1 ou 2 membros; ou diminuição discreta na tátil ou dolorosa e/ou diminuição moderada de todos testes proprioceptivos em 3 ou 4 membros.
4. Diminuição acentuada da sensibilidade tátil ou dolorosa ou perda da propriocepção, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dolorosa e/ou diminuição proprioceptiva grave em mais de 2 membros.
5. Perda da sensibilidade em um ou dois membros; ou diminuição moderada na tátil ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da linha da cabeça.
6. Anestesia do pescoço para baixo.
- V. Desconhecido.

Redefinição Operacional (1992)

Funções Vesicais:

0. Função normal.
1. Sintomas vesicais sem incontinência.
2. Incontinência até 1 vez/semana.
3. Incontinência mais de 1 vez/semana.
4. Incontinência urinária diária (ou mais).
5. Cateterização contínua.
6. Grau 5 mais grau 5 nas funções intestinais.
- X. Adicionar para os graus 1-4 se o autocateterismo for utilizado.

Funções Intestinais:

0. Função normal.
1. Constipação intestinal (menos de 1 vez/dia) e sem incontinência.
2. Constipação intestinal diária e sem incontinência.
3. Incontinência até 1 vez/semana.
4. Incontinência mais de 1 vez/semana, mas não diária.
5. Sem controle do esfíncter retal.

6. Grau 5 mais grau 5 nas funções vesicais.

X. Adicionar para os graus 1-4 se o autocateterismo for utilizado.

Funções visuais ou ópticas:

0. Normal.

1. Escotomas com acuidade visual (corrigida) maior que 20/30.

2. Pior olho com escotoma com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/30 a 20/59.

3. Pior olho com extenso escotoma, ou diminuição moderada em campos, mas com acuidade visual máxima (corrigida) de 20/60 a 20/99.

4. Pior olho com diminuição acentuada de campos e acuidade visual máxima (corrigida) de 20/100 a 20/200; grau 3 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

5. Pior olho com acuidade visual máxima (corrigida) menor que 20/200; grau 4 mais acuidade máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

6. Grau 5 mais acuidade visual máxima do melhor olho de 20/60 ou menor.

V. Desconhecido.

X. É adicionado para graus 0 a 6 quando está presente palidez de papila.

Funções cerebrais (ou mentais):

0. Normal.

1. Somente alteração do humor (euforia ou sintomas de depressão).

2. Leve comprometimento mental.

3. Moderado comprometimento mental.

4. Acentuado comprometimento mental.

5. Demente ou incapaz.

V. Desconhecido.

Outras funções:

0. Nenhuma

1. Outros achados neurológicos atribuídos a EM (especificar).

V. Desconhecido.

Escala de Estado de Incapacidade Expandida (EDSS)

0. Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 mental é aceitável).

Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF, (por ex: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).

1.5. Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.

2.0. Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1).

2.5. Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1).

3.0. Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).

3.5. Pode caminhar à distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).

4.0. Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores).

4.5. Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência, (1 SF grau 4- outros 0 ou 1- ou combinação de graus menores que excedem limites de estágios anteriores).

5.0. Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias, (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1- ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).

5.5. Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias, (1 SF grau 5 – outros 0 ou 1 – ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).

6.0. Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso, (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).

6.5. Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso, (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).

- 7.0. Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio: uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda, (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).
- 7.5. Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.
- 8.0. Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém uso dos braços, (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 8.5. Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços, (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9.0. Acamado e desamparado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria, (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).
- 9.5. Totalmente desamparado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir, (combinações geralmente grau 4 em várias funções).
10. Morte devido envolvimento do tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória
- 50,52 .

APÊNDICE 1
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO – HU

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estou realizando um levantamento de dados de todos os pacientes tratados ou em tratamento para Esclerose Múltipla com Interferon beta no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Esta análise é fundamental para avaliação dos efeitos adversos causados por esta doença possibilitando melhorar o atendimento e tratamento dos pacientes. Além disto, possibilita a organização e formação de banco de dados para futuras pesquisas realizadas pelo serviço.

Os dados serão coletados através da história clínica, resultado de exames e revisão do prontuário e serão preenchidos em formulários. Não será realizada nenhuma intervenção terapêutica ou diagnóstica apenas anotações do prontuário de cada paciente sem sequer a identificação por nome. Isto significa que o seu tratamento não será modificado em nada. Apenas serão feitas anotações do seu prontuário.

Seus dados pessoais não serão revelados na pesquisa. Em caso de dúvidas estaremos a disposição para maiores explicações. Você não é obrigado a autorizar a coleta de dados se não quiser.

Eu, _____, número de identidade _____ autorizo a graduanda em medicina, Bianca Comelli Gerent,

a utilizar as informações contidas em meu prontuário para trabalho científico e publicação subsequente em congresso ou revista.

Declaro que recebi orientações do médico/acadêmica _____ quanto à metodologia do trabalho, relato, publicação e sigilo de dados.

Paciente / Responsável: _____

Assinatura : _____

Médico/ Acadêmica: _____

Assinatura: _____

Testemunha: _____

Assinatura: _____

Florianópolis, _____ de _____ de _____

APÊNDICE 2
Ficha de coleta de dados

Questionário:

Nº do prontuário:

Sexo: F() M()

Idade:

Faz uso de outros medicamentos? Não () Sim ()

Quais? _____

Quais outras comorbidades? _____

Há quanto tempo tem diagnóstico de Esclerose Múltipla? ____a

Há quanto tempo faz uso de interferon beta? ____a

Apareceu algum efeito adverso?

() Não () Sim.

Quais foram os efeitos adversos ?

() Sintomas de influenza (febre, calafrios, sudorese, dor muscular, fraqueza).

() Cefaléia

() Sintomas de depressão

() Linfopenia

() Reação no local de aplicação

() Inflamação no local de aplicação

() Hipertonia

() Dor

() anticorpos neutralizantes

Outro: _____